

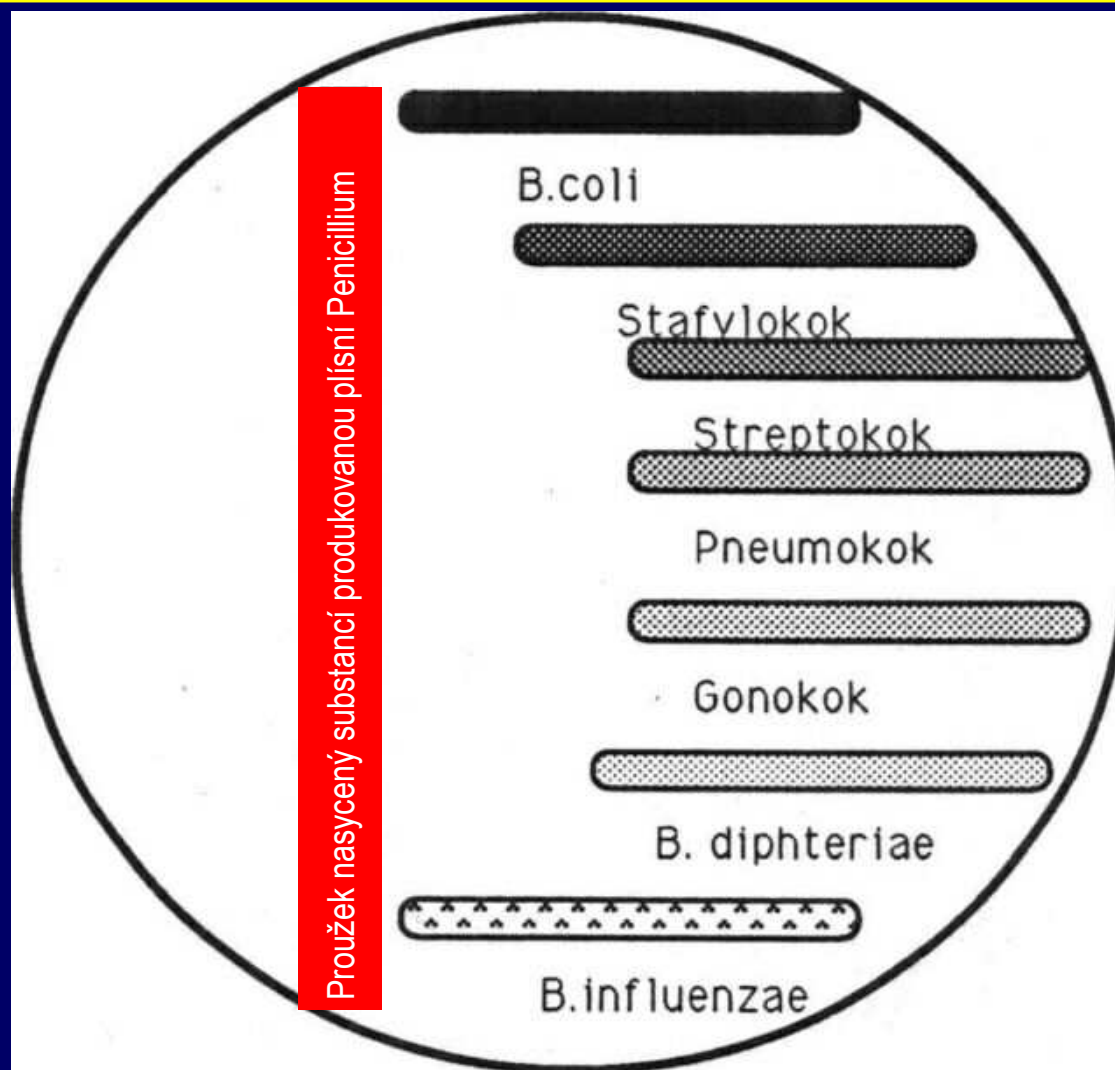
Antibiotická rezistence: rizikové faktory, surveillance

Pavla Urbášková
NRL pro antibiotika, Státní zdravotní ústav Praha

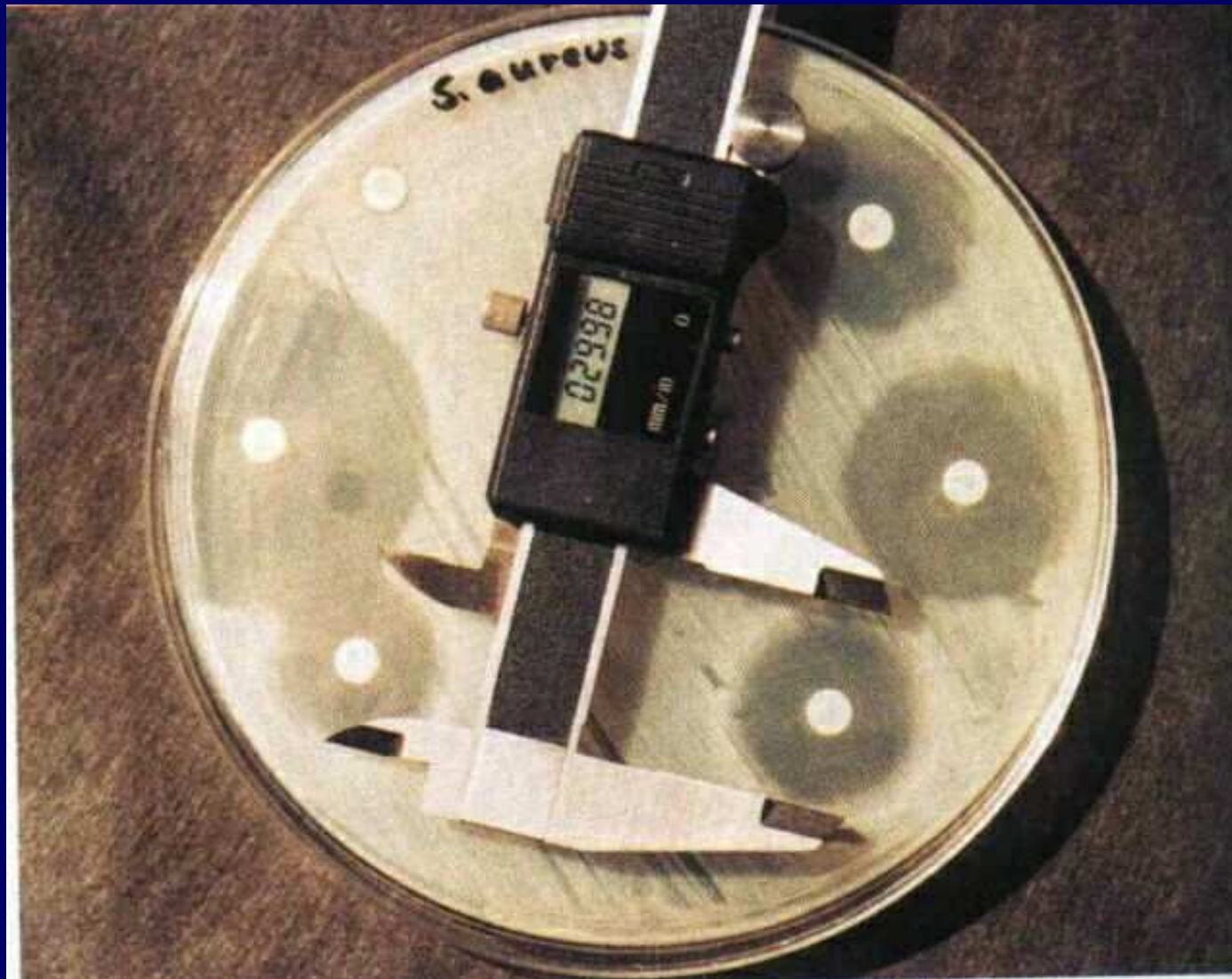


Základní poznatky

Flemingovo pozorování účinku penicilinu



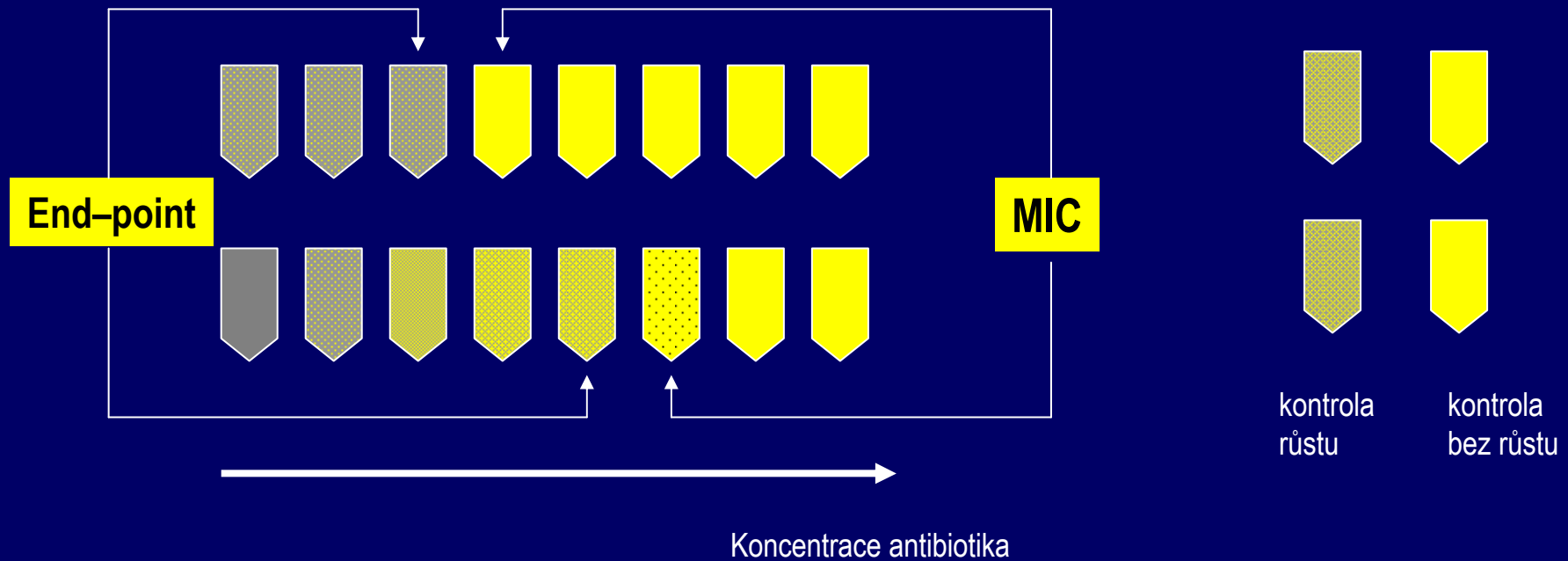
Inhibiční zóna



Rezistence - rizikové faktory, surveillance

Minimální inhibiční koncentrace antibiotika

inhibice růstu $\geq 20\%$ ve srovnání s růstem
v kontrolní zkumavce bez antibiotika



Rok objevu a zdroj některých antibiotik

Název	Rok	Producent
Penicilin	1940	<i>Penicillium notatum</i>
Streptomycin	1944	<i>Streptomyces griseus</i>
Bacitracin	1945	<i>Bacillus licheniformis</i>
Chloramfenikol	1947	<i>Streptomyces venezuleae</i>
Polymyxin	1947	<i>Bacillus polymyxa</i>
Tetracyklin	1948	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
Cefalosporin C,N	1948	<i>Cephalosporium sp.</i>
Nystatin	1950	<i>Streptomyces nousei</i>
Erythromycin	1952	<i>Streptomyces erythreus</i>
Cycloserin	1955	<i>Streptomyces orchidaceus</i>
Vankomycin	1956	<i>Streptomyces orientalis</i>
Rifamycin	1957	<i>Streptomyces mediterranei</i>
Kanamycin	1957	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>

Dávný původ antibiotické rezistence

- Většina antibiotik jsou přirozené produkty mikrobů
- Přirození producenti mají geny k ochraně před účinkem jimi produkováných antibiotik
- **Různé geny antibiotické rezistence existují v populaci mikrobů od pradávna**

Příčiny vzniku rezistentních bakterií

Přirozené: 1) chromozomální mutace
 2) získ rezistence od jiných bakterií

Nepřirozené: selekční antibiotický tlak v prostředí
 (podpora přežití a množení R bakterií)

Charakteristika rezistence

- přirozený biologický fenomén
- objeví se (= je patrný) po zavedení jakéhokoli ATB
- šíří se v rámci druhu bakterií a mezi druhy
- **kritický faktor=celková spotřeba ATB**
- je významně ovlivněn způsobem používání ATB

Cena antibiotické rezistence

Antibiotická rezistence více než dvojnásobně zvyšuje

- morbiditu
- nezbytnost pacientovy hospitalizace
- dobu pobytu pacienta v nemocnici

Natural resolution rate

Převaha pacientů s respiračními infekcemi se uzdravuje rychle a bez komplikací bez ohledu na podávání antibiotik

- AOM: 81-86%
- akutní sinusitida: 69%
- akutní tonsilofaryngitida: >90%
- akutní bronchitida: 85%

Turnidge JD. Quantifying the impact of resistance for prescribers and drug developers-a function of natural resolution rates. JAC 2000;45:925-926.

Některé důkazy

Vzestup a pokles antibiotické rezistence

- **Rychlost vzestupu rezistence ovlivňuje**

- druh antibiotika
- druh patogena
- okolnosti (nemocnice, komunita)

(Extrémy: Myco TBC x různá antituberkulótika, *S. pyogenes* x penicilin)

- **Rychlost poklesu rezistence po intervenci ovlivňuje**

- druh antibiotika
- druh patogena
- okolnosti (nemocnice, komunita)

Vzestup antibiotické rezistence bakterií - stupně

- **genetická a fyziologická schopnost vyvinout rezistenci**
 - **schopnost mezidruhového transferu rezistence**
 - **schopnost kolonizace/infekce hostitele rezistentní subpopulací**
- **schopnost evoluce rezistence**

Faktory určující rychlost vzestupu rezistence

- **četné mutace a selekce rezistentních buněk během léčby**
 - *selhání léčby*
 - *přenos rezistentní infekce na jiné osoby*
- **intenzita selekčního tlaku – přímý vztah**
 - *objem ATB je v souladu s prevalencí rezistence (spn- PEN, spy-MAK)*
 - *u hospitalizovaných osob zvyšují ATB riziko rezistence; alterují normální flóru, umožňují kolonizaci rezistentním kmenem a zvyšují denzitu rezistentní populace*
- **intenzita selekčního tlaku – nepřímý vztah**
 - *u osob léčených nízkými dávkami ATB zvýšení dávek paradoxně snižuje rezistenci*
 - *malé objemy dlouho účinkujících ATB zvyšují rezistenci více než velké objemy rychle eliminovaných ATB*

Faktory určující rychlost poklesu rezistence - komunita

- **Pokles rezistence** po intervenci je možný, pokud citlivé kmeny nahradí kmeny rezistentní s pomalejší rychlostí růstu a infektivitou
- **Rezistence je stejná** bez ohledu na intervenci, pokud mají rezistentní buňky stejnou růstovou rychlost jako buňky citlivé
- V nejhorším případě lze očekávat **zvýšení rezistence**, pokud determinanta rezistence se inkorporuje do vysoce úspěšného (transmisibilního) klonu

Pokles rezistence - nemocnice

- Doba mezi intervencí a poklesem je několik týdnů/měsíců
- Kombinovaná intervence je nezbytná
- Influx nových bakteriálních populací = „ředící efekt“

Lipstich, Trends in Microbiology 2001

Selekce rezistence

- **Selektivní účinek antibiotika je komplexní událost**
- **Vztahy mezi mikroblem a antibiotikem se odehrávají na pozadí daného lidského společenství**
- **Selekci rezistence ovlivňují faktory**
 - *biologické*
 - *sociologické*
 - *kulturní*

Baquero JAC 2002

Rozdíly v ATB rezistenci mezi lokalitami

SPOTŘEBA

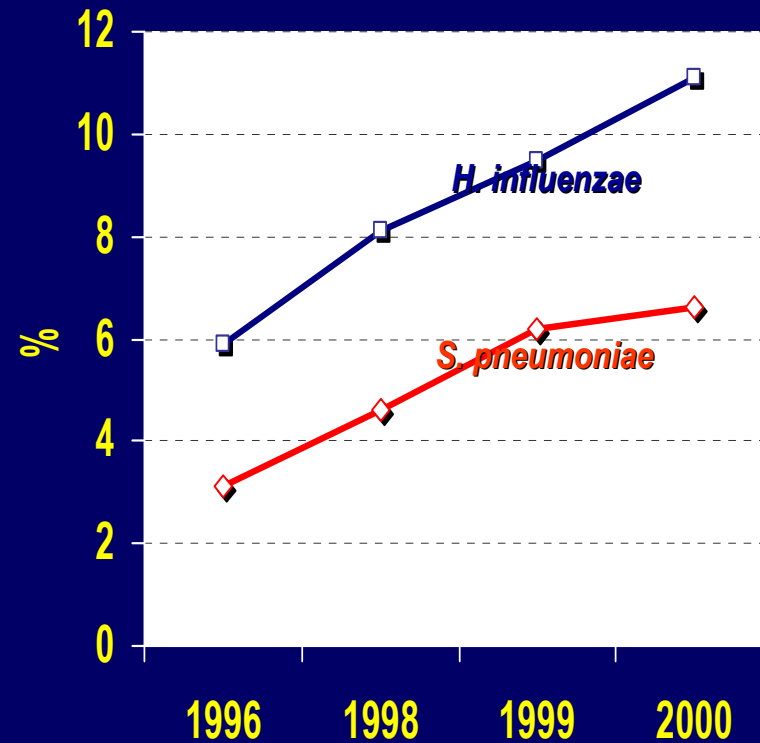
+

ZPŮSOB LÉČBY

*Surveillance ve 12 zemích 4 kontinentů ukázala shodnou nebo velmi podobnou rezistenci k penicilinům a ko-trimoxazolu u *H. influenzae* a *S. pneumoniae* bez ohledu na odlišnou genetickou příčinu rezistence u těchto bakterií.*

Jones, AAC 2002

Trendy rezistence, ČR



***Podobný trend rezistence
u H. influenzae k ampicilinu a S. pneumoniae k penicilinu***

Data: NRL/ATB

Eradikační potenciál antibiotik

- **Různá ATB mají různý potenciál eradikace bakterií**
- **Selhání eradikace podporuje výskyt a diseminaci rezistentních klonů**
- **Nízké dávky a dlouhé podávání beta-laktamů zvyšují**
 - *riziko selekce PNSP*
 - *poměr nosičů PNSP*
- **Krátkodobé podávání vysokých dávek beta-laktamů minimalizuje**
 - *riziko selekce PNSP*
 - *nosičství PNSP*

Baquero JAC 2002

Dynamika klonů – genetické faktory

- **Lokální prevalenci rezistence ovlivňuje několik málo klonů**
 - *Rozdílná vnímavost lidských populací ke kolonizaci a infekci je vytvářena ko-evolučním procesem po milióny let*
 - *Při nízké kolonizaci nosičů se v méně denzních populacích mikrobů vytváří méně rezistentních bakterií*
 - *Některé lidské populace jsou geneticky schopny nosit a diseminovat určité klony bakterií*
 - *Herd-imunita brání rozšiřování klonů na určitém území, avšak současně zvyšuje riziko importu nových klonů*
- **Genetická různorodost lidské populace zpomaluje šíření daného klonu**

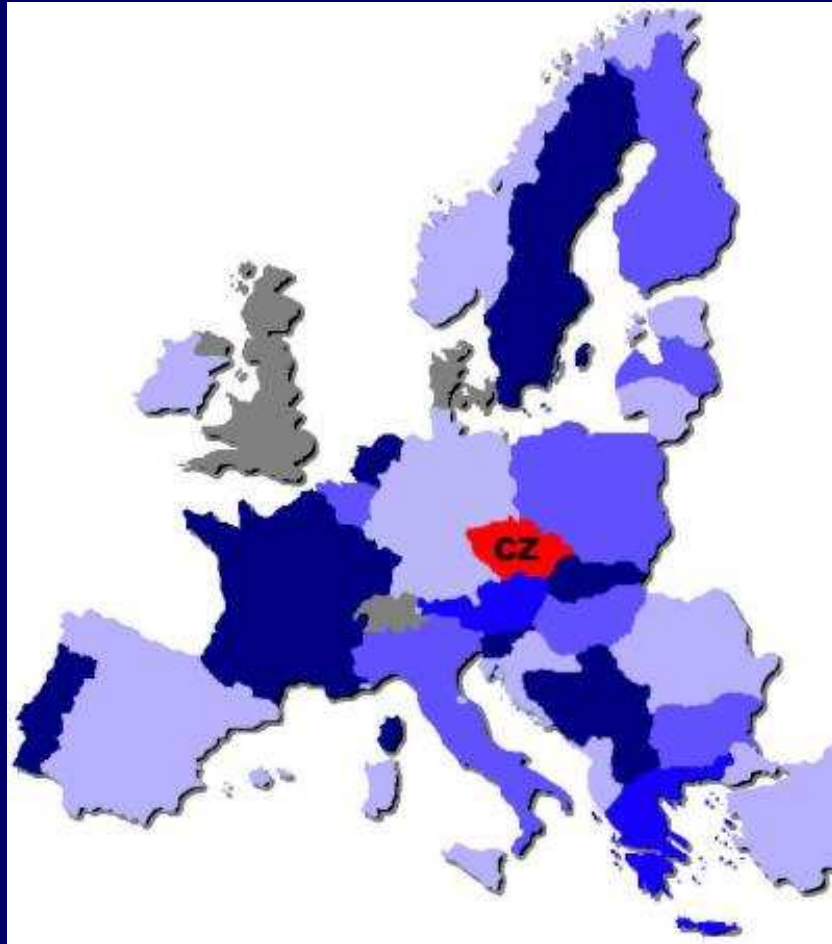
Návrh řešení

Council recommendation of 15 November 2001
on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine.
Official Journal of the European Communities, 5.2.2002.

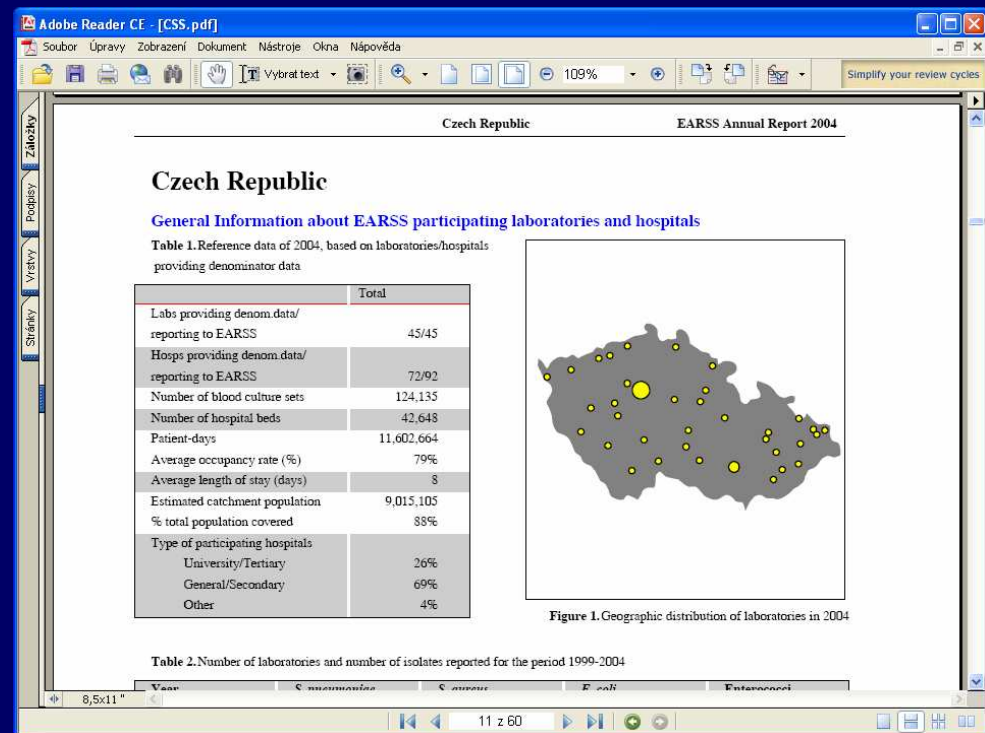
- Surveillance rezistence bakterií
- Surveillance používání antibiotik (spotřeba, způsob)
- Kontrola infekcí
 - dobrá antibiotická praxe
 - jednotné popisy a postavení generik
 - návody k léčbě opřené o národní stav rezistence
 - kvalita užívání antibiotik
- Výzkum rezistence a nových antibiotik
- Výchova a vzdělávání

EARSS (<http://www.earss.rivm.nl>)

European Antimicrobial Resistance Surveillance System



- 28 zemí Evropy
- původci invazivních infekcí

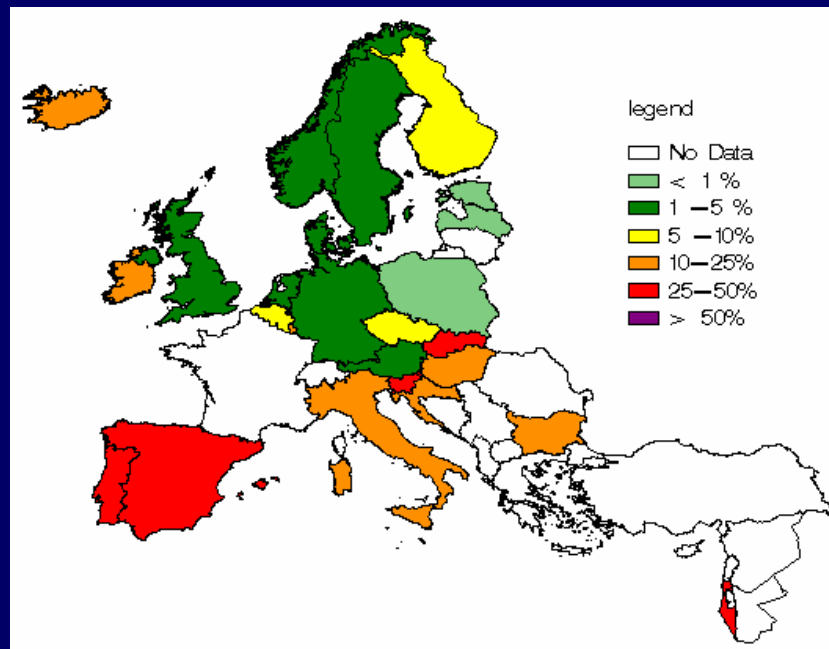


Situace v ČR

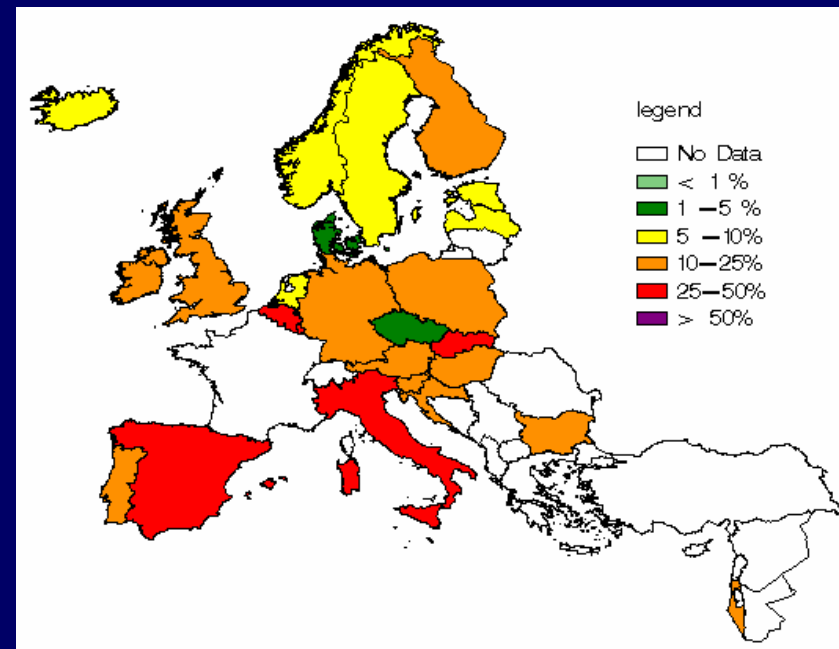
- V současné době jsou v ČR přítomny všechny typy nebezpečné antibiotické rezistence
- V některých oblastech je antibiotická rezistence vysoká
- Další vývoj a šíření antibiotické rezistence závisí na rychlosti a důslednosti implementace účinné intervence

Invazivní* kmeny *S. pneumoniae* 2004

penicilin



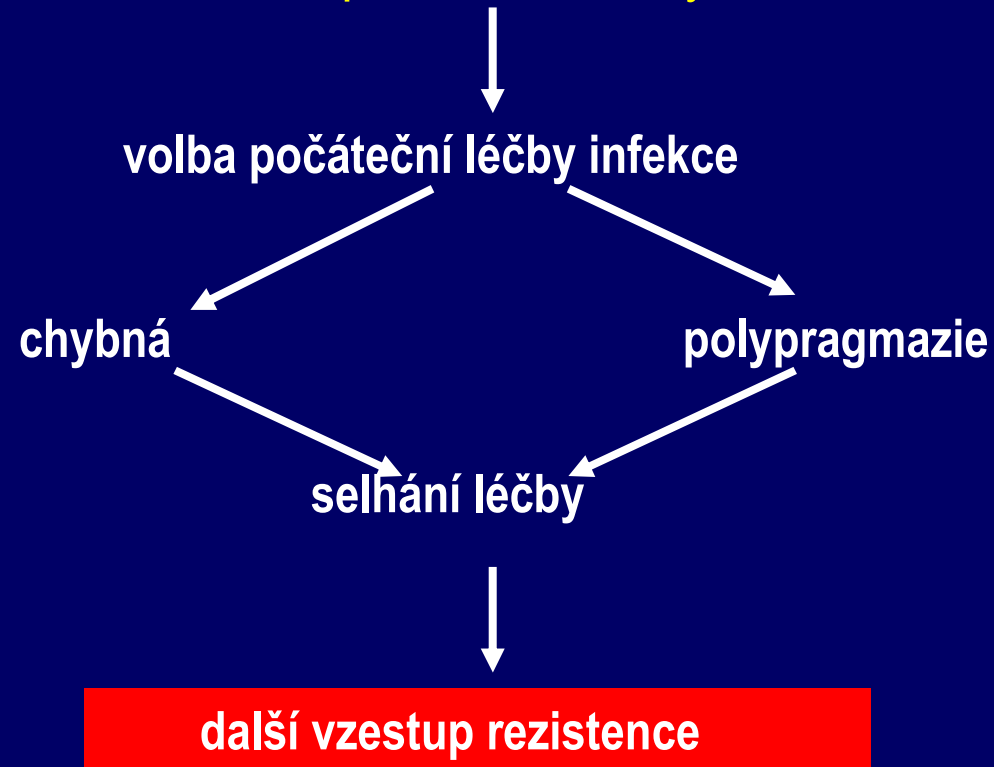
erytromycin



* bakterémie, sepse, meningitida

Závěr

Počet bakterií rezistentních k původně účinným antibiotikům vzrůstá



Znalost stavu a trendů rezistence urychlí volbu účinného antibiotika